

WEST

Generate Collection

L6: Entry 1 of 6

File: JPAB

Mar 23, 1992

PUB-NO: JP404089428A
DOCUMENT-IDENTIFIER: JP 04089428 A
TITLE: POLYMORPHONUCLEAR LEUKOCYTE ACTIVATOR

PUBN-DATE: March 23, 1992

INVENTOR-INFORMATION:

NAME

COUNTRY

TSUJITA, SATOSHI

YANO, YOSHITAKA

MOGI, ITSURO

ASSIGNEE-INFORMATION:

NAME

COUNTRY

KAO CORP

APPL-NO: JP02199186

APPL-DATE: July 30, 1990

INT-CL (IPC): A61K 31/13; A61K 31/16; A61K 31/415; A61K 45/06

ABSTRACT:

PURPOSE: To obtain the title activator capable of treating hardly curable infectious diseases such as periodontal diseases, athlete's foot, and opportunistic infection, comprising a histamine H1 acceptor antagonist and/or a histamine H2 acceptor antagonist as active ingredients.

CONSTITUTION: A polymorphonuclear leukocyte activator comprising histamine H1 acceptor antagonist such as diphenhydramine, pyrilamine, antazoline, promethazine or chlorpheniramine and/or histamine H2 acceptor antagonist such as brimamid, metiamide, cimetidine or ranitidine as active ingredients. The histamine acceptor antagonist recovers phagocytic activity of polymorphonuclear leukocyte weakened by histamine and improves gingivitis, an example of inflammation occurring by usual microorganisms. The activator is especially effective for opportunistic infection against which antibiotics and germicides are not effective.

COPYRIGHT: (C)1992,JPO&Japio

⑫ 公開特許公報(A) 平4-89428

⑮ Int. Cl.⁵A 61 K 31/13
31/16
31/415
45/06

識別記号

ACK
ADA
ABA

庁内整理番号

8413-4C
8413-4C
7475-4C
8415-4C

⑬ 公開 平成4年(1992)3月23日

審査請求 未請求 請求項の数 2 (全6頁)

⑭ 発明の名称 多形核白血球活性化剤

⑰ 特 願 平2-199186

⑱ 出 願 平2(1990)7月30日

⑲ 発 明 者 辻 田 敏 栃木県宇都宮市平松本町432-18

⑲ 発 明 者 矢 納 義 高 栃木県芳賀郡市貝町市塙4594

⑲ 発 明 者 茂 木 逸 郎 栃木県宇都宮市元今泉6-5-1

⑲ 出 願 人 花 王 株 式 会 社 東京都中央区日本橋茅場町1丁目14番10号

⑲ 代 理 人 弁 理 士 有 賀 三 幸 外2名

明 細 書

1. 発明の名称

多形核白血球活性化剤

2. 特許請求の範囲

1. ヒスタミンH₂受容体拮抗剤および／またはヒスタミンH₂受容体拮抗剤を有効成分とする多形核白血球活性化剤。

2. 請求項1記載の多形核白血球活性化剤を含む歯周疾患予防・治療剤。

3. 発明の詳細な説明

〔産業上の利用分野〕

本発明は多形核白血球活性化剤に関し、更に詳細には細菌等による感染に対する生体防御機能の一つである多形核白血球を活性化させることにより、種々の感染性疾患を予防・治療するための薬剤に関する。

〔従来の技術〕

従来、細菌等による感染性疾患の治療には、種々の抗生物質が使用されている。例えば、歯周疾患は細菌が原因とされており、その治療剤として

はテトラサイクリン等の抗生物質やメトロニダゾール等の殺菌剤が用いられている。

一方、このような感染に対する生体側の防御反応の一つとして多形核白血球による細菌の貪食作用が知られている。

〔発明が解決しようとする課題〕

しかし、感染症に対する抗生物質による治療では十分な効果が得られない場合がある。例えば、歯周疾患は口腔の常在菌が引き起こす感染症であるため、抗生物質や殺菌剤を用いて治療した場合、薬剤の投与期間中は菌数が減少するため症状は改善するが、投薬を中止すると常在菌が再増殖して感染症が再発するという問題があった。更にこれに対処するために抗生物質や殺菌剤などを長期にわたって連用すると、薬剤耐性菌が出現したり、カンジダ症などの菌交代症が発生する危険性が高いという問題があった。

〔課題を解決するための手段〕

そこで本発明者らは、生体の持つ自然免疫の中で特に歯周疾患の発生の抑制に重要な役割を持つ

多形核白血球の貪食殺菌作用に着目し、これを活性化する、あるいは低下している場合は正常化することにより、感染病巣での病原菌の殺菌排除を促進し、種々の感染症を予防または治療できると考え、鋭意検討してきた。そして、炎症メディエータの一種として広く知られているヒスタミンに注目し、検討を重ねた結果、多形核白血球の貪食活性がヒスタミンにより抑制されることを明らかにし、更にヒスタミン受容体拮抗薬により減弱した多形核白血球の貪食作用が回復し、かつ歯周疾患等の感染症が治療できることを見出し、本発明を完成した。

すなわち、本発明はヒスタミン H_1 受容体拮抗剤および/またはヒスタミン H_2 受容体拮抗剤を有効成分とする多形核白血球活性化剤を提供するものである。

本発明においてヒスタミン H_1 受容体拮抗剤としては、特に制限されないが、例えばアミノアルキルエーテル型のジフェンヒドラミンやドキシラミン、エチレンジアミン型のピリラミン、イミダゾ

リン型のアンタゾリン、ヘノチアジン型のプロメタジンやアリメマジン、ホモベラジン型のホモクロルシクリジン、プロピルアミン型のクロルフェニラミン、ピリドイデン型のフェニンダミン、シクロヘプタン型のシプロヘプタジンなどが挙げられる。またヒスタミン H_2 受容体拮抗剤も制限されず、プリマミド、メチアミド、シメチジン、ラニチジン等が挙げられる。またこれらヒスタミン受容体拮抗剤は、一種または二種以上を混合して用いることができる。

本発明の有効成分であるヒスタミン受容体拮抗剤の代表的なものを用いて多形核白血球活性化作用および感染症治療効果について試験した結果を示す。

(a) 多形核白血球の貪食作用のヒスタミンによる減弱とそれに対するヒスタミン受容体拮抗薬の作用

体重約500gのハートレー系雄性モルモットの心臓より採血し、モノポリ分離溶液(FL0W社)で白血球面分を採取し、更にPercoll比重

遠沈法により多形核白血球を分別しHBSS(Hanks' balanced salt solution)で洗浄後、トリパンプルー排除テストにて95%以上が生細胞であることを確認し、HBSSに分散させたものを多形核白血球試料とした。

別に炭酸緩衝液(pH9.1)中で0.5%FITC(fluoresceinisothiocyanate)で2時間反応させてラベルしたザイモザン(Zymosan)をHBSSに分散させたもの 2.5×10^6 個あたりにモルモット血清1mlを添加し、37℃で30分間インキュベートして補体によるオプソニン化を行った。

上述の多形核白血球(最終濃度: 1.6×10^6 個/ml)と薬剤を試験管内で37℃で20分間プレインキュベートした後、同じく上述のZymosan(最終濃度: 2.4×10^6 個/ml)を添加し、37℃および0℃にて20分間貪食させた。その後フローサイトメーター(BECTON DICKINSON社製)を用いて細胞1000個あたりの平均蛍光強度を求め、37℃と0℃の差を貪食

活性とした。

使用した薬物は、ヒスタミン塩酸塩、代表的な H_1 受容体拮抗薬の塩酸ピリラミンと代表的な H_2 受容体拮抗薬の塩酸シメチジンである。

薬剤の評価は次のように行った。まず薬剤を処理しない多形核白血球の貪食活性がヒスタミン処置(1mM)で抑制されることを確認した。次にヒスタミンと同時に各種拮抗薬(10, 100, 1000 μ M)を処理した時の貪食活性を測定し、回復の有無を評価した。結果を図1Aおよび図1Bに示す。 H_1 受容体拮抗薬の塩酸ピリラミンも、 H_2 受容体拮抗薬の塩酸シメチジンも貪食活性を用量に依存して回復させ、100 μ g/mlで活性は対照と同等になった。

(b) イヌの自然発生歯肉炎に対するヒスタミン受容体拮抗薬の効果

体重約4kgの雌性ビーグル犬に水を加えて軟化させたイヌ用飼料を1年間にわたって与え、口腔常在菌を原因とする歯肉炎を自然発生させた。

チオペンタール麻酔下で1日1回、ルートカナルシリンジを用いてこの炎症部位の歯肉溝内に1部位あたり薬剤1mlを注入した。使用した薬剤はH₁受容体拮抗薬のマレイン酸クロルフェニラミン、H₂受容体拮抗薬の塩酸シメチジンと塩酸ラニチジンの生理食塩水溶液（エタノール10%を含む）で濃度はいずれも0.1%である。イヌの顎を上下左右に4分割し、これに对照の生理食塩水と3種の薬剤を割りつけた。処置は5日間連続して行い、実験開始日、3日目、4日目にハロセン吸入麻酔下で炎症度を評価した。炎症度の評価は歯肉溝浸出液量（ペリオトロン値）を測定することで行ったが、歯肉溝浸出液量は歯肉の炎症の増悪にともなって増量するもので、炎症度の定量に有効なものである。結果を図2A～図2Cに示す。H₂受容体拮抗薬の塩酸シメチジンは有意に炎症を抑制し、また塩酸ラニチジンは炎症を抑制する傾向を示した。

(c) リガチャーで実験的に発生させたイヌの強度歯肉炎に対するヒスタミン受容体拮抗薬の効果

処置の部位では炎症の改善は見られなかった。

以上の(a)～(c)の実験例が示すように、ヒスタミン受容体拮抗薬はH₁受容体拮抗薬、H₂受容体拮抗薬ともにヒスタミンにより減弱した多形核白血球の貪食活性を回復した。また、常在菌で発生する炎症の例である歯肉炎をも改善した。従って、ヒスタミン受容体拮抗剤は、多形核白血球活性化剤として有用である。また、本発明の多形核白血球活性化剤は歯周疾患の他に炎症を伴う感染症の多くを治療対象とすることができ、特に抗生物質や殺菌剤が有効でない常在菌の日和見感染などがより適している。

本発明の多形核白血球活性化剤は適当な賦形剤、担体、希釈剤などを用いて、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、粉末剤、歯肉溝に注入できる液剤、軟膏剤、薬剤を含浸させた溶解性のスティック、プラスター、パップ剤、注射剤、坐剤等の剤形として経口または非経口的に投与することができる。これらの製剤化は、自体公知の方法によってなし得る。例えば経口投与用製剤は、ヒスタミン受容体

体重約4kgの雌性ビーグル犬に対し1日1回のブラッシングを1か月施し、健康歯肉を確保後、ペントバルビタール麻酔下被験歯肉部の歯の歯頸部に手術用縫合糸をリガチャーとして巻付けた。1週間後に強度の歯肉炎が発生した。これに上記(b)と同様に薬剤を処理した。使用した薬剤はH₁受容体拮抗薬の塩酸メピラミン、H₂受容体拮抗薬の塩酸シメチジン、および比較のために非ステロイド系抗炎症薬のインドメサシンで、それぞれ0.8%（20mM）、0.5%（20mM）、0.07%（2mM）の生理食塩水溶液（エタノール10%を含む）として1日1回歯肉溝の1部位あたり1ml注入した。測定は歯肉炎症起前、薬剤処置開始日、2日目、4日目、6日目に上記(b)と同様に行った。

結果を図3A～図3Dに示すが、H₁受容体拮抗薬の塩酸ピリラミンは4日目に、H₂受容体拮抗薬の塩酸シメチジンは6日目に、また对照の非ステロイド系抗炎症薬のインドメサシンは4日目と6日目に有意に炎症を抑制した。薬剤無

拮抗薬をデンプン、マンニトール、乳糖等の賦形剤；カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース等の結合剤；結晶セルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム等の崩壊剤；タルク、ステアリン酸マグネシウム等の滑沢剤；軽質無水ケイ酸等の流動性向上剤等を適宜組み合わせ処方することにより製造することができる。また軟膏剤、パップ剤等の外用剤を調製するには、ワセリン類、ラノリン、パラフィン、シリコン、動植物油等の公知の基剤を用いることができる。

本発明の多形核白血球活性化剤へのH₁受容体拮抗薬および／またはH₂受容体拮抗薬の配合量は、これらが多形核白血球を活性化するのに有効な量であればよいが、通常内服の場合は1mg～1000mg/日となる量、外用の場合は0.01～60重量%が好ましい。更にこれらのH₁受容体拮抗薬とH₂受容体拮抗薬に加えて組み合わせ可能な他の薬剤を同時に処方配合することもできる。特に本発明多形核白血球活性化剤と抗生物質との併用は有効であ

る。

〔実施例〕

次に実施例を挙げて、本発明を詳しく説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

実施例1 歯周疾患治療剤

塩酸メピラミン	0.1
塩酸シメチジン	0.1
精製水	適量
計	100 (重量%)

上記の液剤をルートカナルシリンジを用いて歯肉溝内に注入する。

実施例2 歯周疾患治療剤

塩酸メピラミン	0.1
塩酸ラニチジン	0.1
ヒドロキシエチルセルロース	1.0
精製水	適量
計	100 (重量%)

上記の粘稠な液剤をルートカナルシリンジを用いて歯肉溝内に注入する。

実施例3 歯周疾患治療剤

白色ワセリン	適量
計	100 (重量%)

上記軟膏剤を皮膚患部に塗布する。

〔発明の効果〕

本発明によれば、細菌感染に伴なう多形核白血球の活性が低下している種々の疾患、例えば歯周疾患、水虫、痔等の難治性感染症、日和見感染等を有効に治療することができる。

4. 図面の簡単な説明

図1 Aおよび図1 Bは、ヒスタミンによる多形核白血球貪食能（平均蛍光強度）の低下に対する塩酸シメチジンおよび塩酸ピラミンの作用をそれぞれ示す図面である。図2 A、図2 Bおよび図2 Cは自然発生歯肉炎における歯肉溝浸出液量（ペリオトロン値）に対する生理食塩水、ラニチジンおよび塩酸シメチジンの作用をそれぞれ示す図面である。図3 A～図3 Dはリガチャーによるイヌの歯肉炎における歯肉溝浸出液量（ペリオトロン値）に対する生理食塩水（対照）、塩酸シメチジン、塩酸ピラミンおよびインドメサシンの

塩酸ラニチジン	1.0
酢酸トコフェロール	5.0
Nラウロイルアルギニン エチルエステル	0.5
エタノール	適量
計	100 (重量%)

上記組成物を10倍量の水に加えてエマルジョンとし、がん嗽する。

実施例4 痔疾患治療剤

塩酸シメチジン	0.2
クエルセチン	0.1
塩酸クロルヘキシジン	0.05
カカオ脂	適量
計	100 (重量%)

上記組成物を加熱溶融混合して弾丸状とし、坐薬となす。

実施例5 皮膚疾患治療剤

塩酸メピラミン	0.1
塩酸ラニチジン	0.1
グリチルレチン酸	0.02
酢酸トコフェロール	0.1

作用をそれぞれ示す図面である。

以上

出願人 花 王 株 式 会 社

代理人 弁理士 有 賀 三 幸

弁理士 高 野 登 志 雄

弁理士 中 嶋 俊 夫

図 1 A

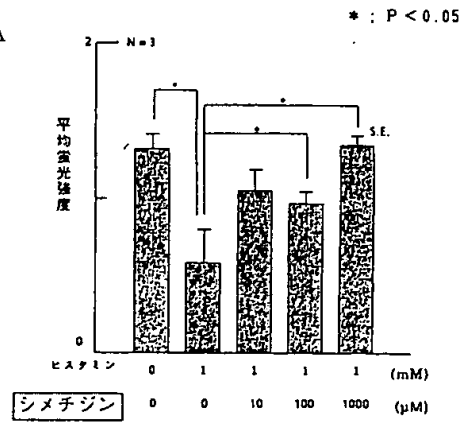


図 3 A

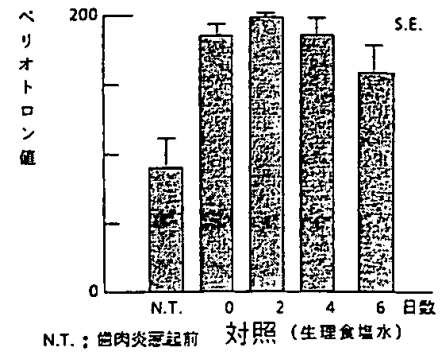


図 1 B

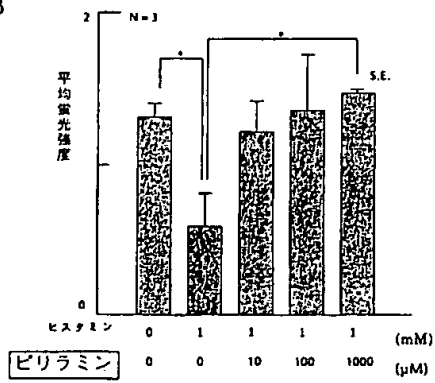


図 3 B

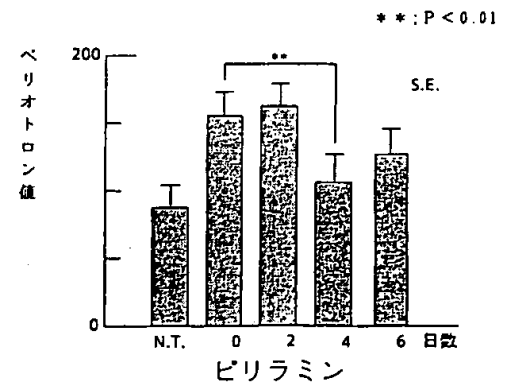


図 2 A

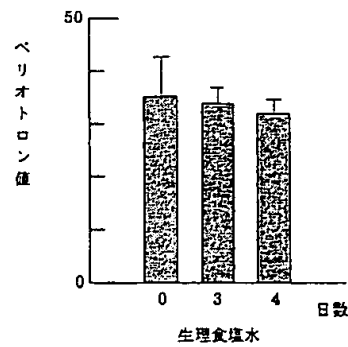


図 2 B

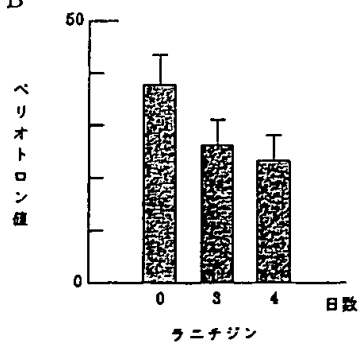
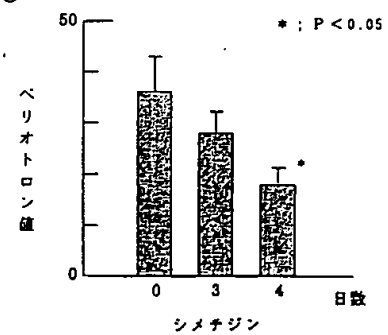


図 2 C



平成2年8月28日

特許庁長官 植松 敏 殿

1. 事件の表示
平成2年特許願第199186号

2. 発明の名称
多形核白血球活性化剤

3. 補正をする者
事件との関係 出願人
名称 (091)花王株式会社

4. 代理人
住所 東京都中央区日本橋人形町1丁目3番6号(〒103)
共同ビル 電話(669)0904
氏名 (6870)井理士 有 賀 三 幸
住所 同 上
氏名 (7756)井理士 高 野 登 志 雄
住所 同 上
氏名 (9673)井理士 中 嶋 俊 夫

5. 補正命令の日付
目 発



図3C

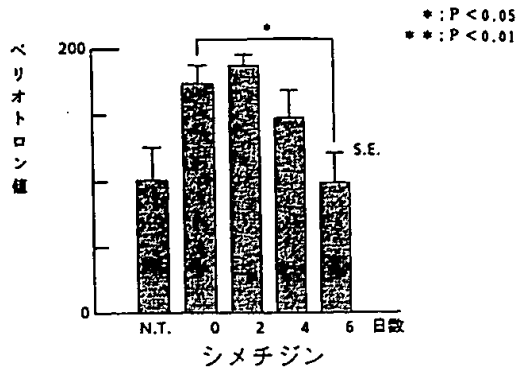
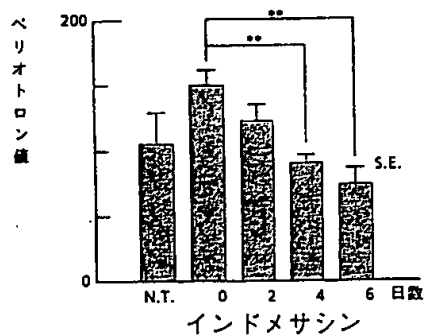


図3D



6. 補正の対象

明細書の「発明の詳細な説明」の欄

7. 補正の内容

(1) 明細書中第8頁第2～3行

「確率後、」とあるを「確立後、」と訂正する。

(2) 同第8頁第7行、第11頁第6行、第11頁第

13行及び第12頁下から第4行、

「塩酸メピラミン」とあるを「塩酸ピリラミン」

と訂正する。